

# EUROPEAN PATENT OFFICE

## Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 02004791  
PUBLICATION DATE : 09-01-90

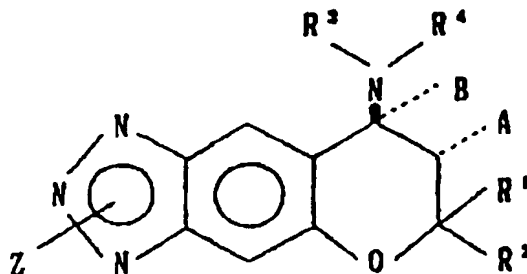
APPLICATION DATE : 23-06-88  
APPLICATION NUMBER : 63153728

APPLICANT : NISSAN CHEM IND LTD;

INVENTOR : MASUDA YUKINORI;

INT.CL. : C07D491/052 A61K 31/41 A61K 31/41  
A61K 31/41 A61K 31/41 A61K 31/41

TITLE : PYRANOBENZOTRIAZOLE  
DERIVATIVE



**ABSTRACT :** NEW MATERIAL: A compound (salt) expressed by the formula [A represents OH or single bond together with B; B represents H or single bond together with A; R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> represent H, 1-4C alkyl, etc.; R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> represent H, 1-4C (substituted)alkyl, (substituted)phenyl, etc.; Z represents H or 1-9C alkyl, bound to any of three nitrogen atoms of triazole ring].

**EXAMPLE:** 7,8-Dihydro-6,6-dimethyl-7-hydroxy-8-(1-piperidiny)-6H-pyrano[2,3-f]benzo-1,2,3-triazole.

**USE:** A remedy for hypertension and asthma.

**PREPARATION:** For example, 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-3-hydroxy-4-(1-piperidiny)-6-amino-7-nitro-2H-benzo[b]pyran is hydrogenated using a Pd-carbon catalyst, diazotized with sodium nitrite and then treated with an alkali to form a triazole ring and afford the compound expressed by the formula.

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-4791

⑬ Int. Cl.<sup>8</sup>  
C 07 D 491/052  
A 61 K 31/41

識別記号  
ABQ  
ABR

庁内整理番号  
8413-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)1月9日

※  
審査請求 未請求 請求項の数 6 (全13頁)

⑮ 発明の名称 ビラノベンゾトリアゾール誘導体

⑯ 特 願 昭63-153728

⑰ 出 願 昭63(1988)6月23日

⑱ 発 明 者 瀬 戸 淳 智 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内  
⑲ 発 明 者 松 本 浩 郎 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内  
⑲ 発 明 者 上 川 路 益 昌 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内  
⑲ 発 明 者 生 瀬 一 彦 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内  
⑳ 出 願 人 日産化学工業株式会社 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1  
最終頁に続く

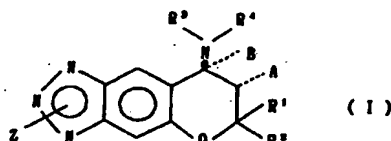
明 細 書

1. 発明の名称

ビラノベンゾトリアゾール誘導体

2. 特許請求の範囲

(I) 一般式(I)



【式中、AはOHを意味するか、Bと一緒にって単結合を意味し；

Bは水素原子を意味するか、Aと一緒にって単結合を意味し；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はお互いに同一または相異なり、水素原子またはC、～C、アルキルを意味するか、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒にって、C、～C、アルキルによって置換されていてもよい1、4-ブチレンもしくは1、5-ペンチレンを意味し；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>はお互いに同一もしくは相異なり、水素原子、フェニル基(このフェニル基は、C、

～C、アルコキシ、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子の1乃至2ヶによって任意に置換されていてもよい。)によって任意に置換されていてもよいC、～C、アルキル、C、～C、環状アルキルまたはC(O)R<sup>5</sup>(R<sup>5</sup>は任意にハロゲン原子によって置換されていてもよいC、～C、アルキルまたはフェニル基(このフェニル基は、C、～C、アルコキシ、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子の1乃至2ヶによって任意に置換されていてもよい。)を意味する。)を意味するか、R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が一緒にってC、～C、アルキルによって置換されていてもよい(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>。か(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>...C(O)(nは4か5を意味する。)を意味し；

Zはトリアゾール環の3ヶの窒素原子のいずれかに結合した水素原子またはC、～C、アルキルを意味する。)により変えられる化合物、又は塩の形成可能な化合物であるときはその薬学上許容しうる塩。

(2) R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>がともにメチル基である請求項(I)に記載の化合物。

特開平2-4791(2)

(3) A がOHである請求項(1)または(2)に記載の化合物。

(4) R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> が一緒になって (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>。または (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>...C(O) (n は 4 か 5 を意味する。) を意味する請求項(1)、(2)または(3)に記載の化合物。

(5) Z が水素原子またはメチルである請求項(1)、(2)、(3)または(4)に記載の化合物。

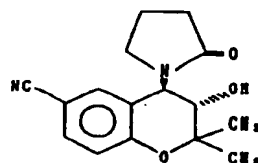
(6) 請求項(1)、(2)、(3)、(4)または(5)に記載の化合物を含有することを特徴とする抗高血圧剤。

### 3. 発明の詳細な説明 (産業上の利用分野)

本発明は、薬理学上の活性を有する新規なピラノベンズトリアゾール誘導体およびその製剤組成物、人間を含む哺乳動物の高血圧症または喘息症の治療への用途、及び製造法に関する。

(従来の技術と当該発明が解決しようとする課題)

特開昭58-67683号(文献1)の明細書には、式(A)(以下、余白)



(A)  
BRL-34915

により表される化合物(開発コード BRL-34915)が自然免疫高血圧ラットに対して血圧低下作用を有することが開示されている。

Br. J. Pharmac. (1986), 88, 103-111 (文献2)には BRL-34915 が K<sup>+</sup> チャンネルを活性化し、膜の静止電位を過分極側に移行させている可能性が示されている。

Br. J. Pharmac. (1986), 89, 395-405 (文献3)には BRL-34915 がモルモット気管支筋(trachealis)を弛緩させることが示されており、喘息(asthma)治療薬としての有用性を暗示している。

尿管学(1987), 27, 425-431 (文献4)には、K<sup>+</sup> チャンネル活性化剤が不整脈や狭心症の治療に有効であることを示唆している。

Br. J. Pharmac. (1987), 91, 803-813 (文献5)には BRL-34915 がラットの子宮筋(uterus)を弛緩させることが示されており、早産防止に有効であることが考えられる。

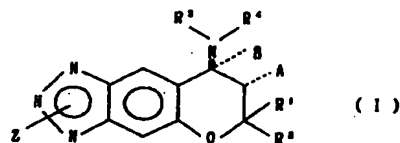
DLO News ROUND-UP No 3 1 2 (1987) (文献6)には失禁(incontinence)や痛み(pain)の治療にも有効であることが示されている。

しかしながら欧州特許公開公報EP-28449 A (文献7), EP-28064 A (文献8)には BRL-34915 が属するベンゾピラン誘導体には望ましくない心臓作用を有する場合があることが示されている。

(課題を解決するための手段)

本発明者らは新規な化合物を鋭意探索した結果(以下、余白)

一般式(I)



[式中、AはOHを意味するか、Bと一緒に単結合を意味し；

Bは水素原子を意味するか、Aと一緒に単結合を意味し；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はお互いに同一または相異なり、水素原子またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルを意味するか、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒になって、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルによって置換されていてもよい1,4-ブチレンもしくは1,5-ペンチレンを意味し；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>はお互いに同一もしくは相異なり、水素原子、フェニル基(このフェニル基は、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子の1乃至2ヶによって任意に置換されていてもよい。)によって任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>置換アル

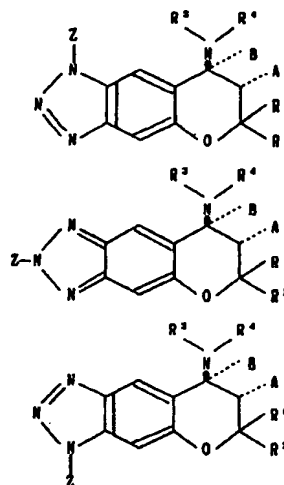
キルまたは $C(O)R^3$  ( $R^3$  は任意にハロゲン原子によって置換されていてもよい $C$ 、 $\sim C$ 、アルキルまたはフェニル基(このフェニル基は、 $C$ 、 $\sim C$ 、アルコキシ、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子の1乃至2ヶによって任意に置換されていてもよい。)を意味する。)を意味するか、 $R^3$  と  $R^4$  が一緒になって $C$ 、 $\sim C$ 、アルキルによって置換されていてもよい $(CH_2)_n$ 、か $(CH_2)_n \cdot C(O)$  ( $n$ は4から5を意味する。)を意味し;

Zはトリアゾール環の3ヶの窒素原子のいずれかに結合した水素原子または $C$ 、 $\sim C$ 、アルキルを意味する。】により表わされる化合物および塩の形成可能な化合物であるときはその薬学上許容しうる塩が強い血圧低下作用を有していることを見出し本発明を完成した。

一般式(1)で表わされるピラノベンズトリアゾール化合物は過去に合成された例がなく、これらが強い血圧低下作用を有していることは全く予測し得なかったことである。

一般式(1)であらわされる化合物は立体異性

体、光学異性体が存在する場合他、Zの置換位置によって次の3種の異性体



があるが、本発明はこれらの異性体の全てを包含する。

次に、一般式(1)の各置換基を更に具体的に

説明する。以下、n-はノルマルを、i-はイソを、sec-はセカンダリーを、t-はターシャリー(tertiary-)を、c-はシクロ(cyclo-)を意味する。

またMeはメチルを、Etはエチルを、Prはプロピルを、Buはブチルを、Pentはペンチルを、Hexはヘキシルを、Phはフェニルを意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ の例として水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチルおよびt-ブチルが挙げられる。また $R^1$ と $R^2$ が一緒になって $(CH_2)_n$ または $(CH_2)_n$ としてスピロ環を形成する例もある。

また、AはOHを意味する他に、Bと一緒にって単結合を意味する場合もある。

$R^3$ 、 $R^4$ の例としては水素原子、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ベンジル若しくはフェネチルによって例示されるフェニル低級アルキル、ベンゼン環がハロゲン原子もしくは低級アルコキシによって置換された、例えばハ

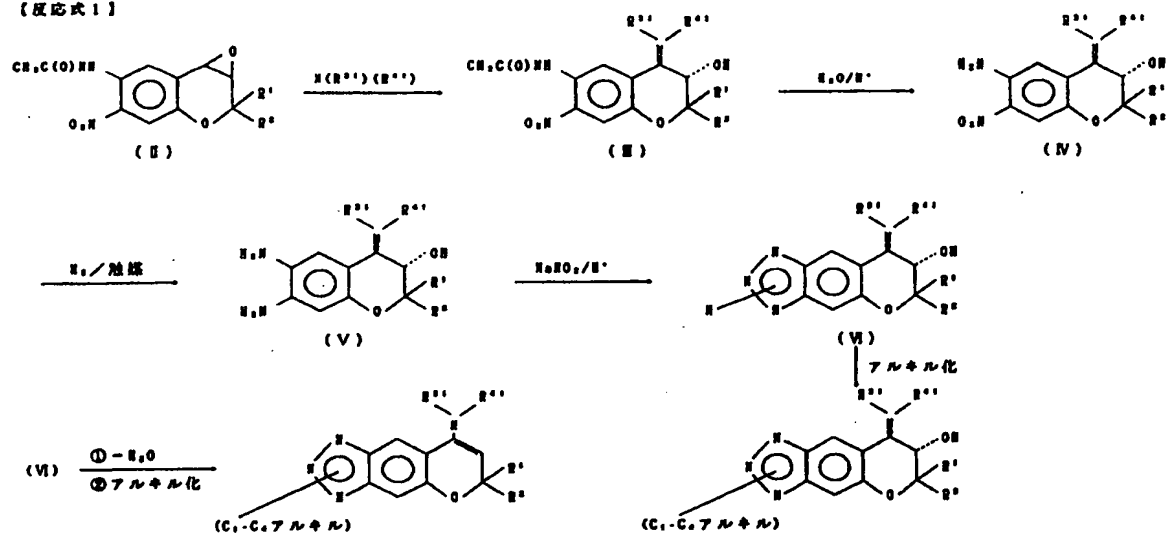
ロゲノベンジル、アルコキシベンジル、ハロゲノフェネチルまたはアルコキシフェネチルであるハロゲノフェニル低級アルキルまたは低級アルコキシフェニル低級アルキル、 $C(O)Me$ 、 $C(O)Et$ 、 $C(O)-n-Pr$ 、 $C(O)-i-Pr$ 、 $C(O)-n-Bu$ 、 $C(O)-i-Bu$ 、 $C(O)-sec-Bu$ 、 $C(O)-t-Bu$ 、 $C(O)CH_2CH_2$ 、 $C(O)CH_2CH_2CH_2$ 、 $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$ 、 $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$ 、ベンゾイル、o、mまたはp-塩化ベンゾイル、o、mまたはp-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-アルコキシベンゾイル、c-Pr、c-ブチル、c-ペンチルおよびc-ヘキシルが挙げられる。

また $R^3$ と $R^4$ が一緒になって $(CH_2)_n$ 、 $(CH_2)_n \cdot C(O)$ または $(CH_2)_n \cdot C(O)$ を意味する。

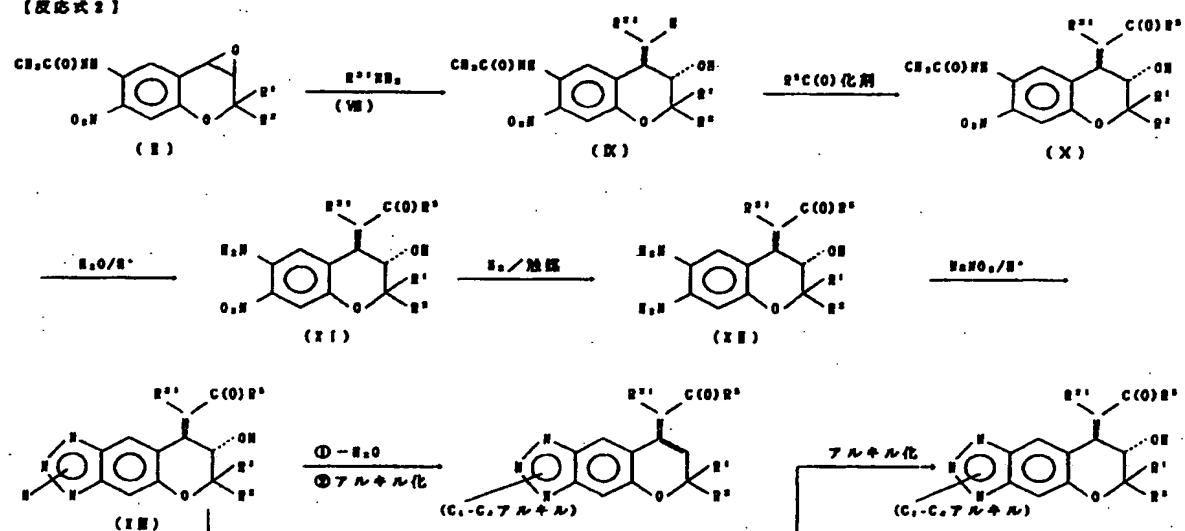
次に、本発明化合物の製法を説明する。

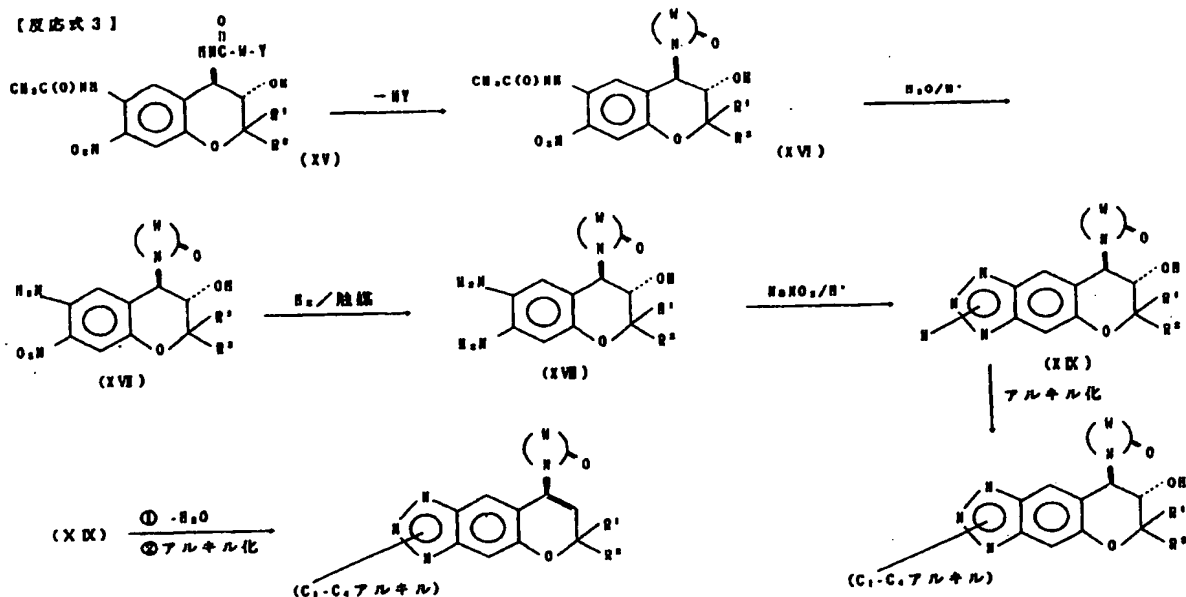
(以下、余白)

## 【反応式1】



## 【反応式2】





(反応式1, 2および3の式中のR<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は一般式(1)の説明と同意義であり;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>は一般式(1)の説明のR<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>の意味するものからC(O)R<sup>3</sup>の部分と、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒になって意味するものから(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>・C(O)またはその置換体の部分を除いたものを意味し;

Yは塩素原子、臭素原子、碘素原子、トルエンスルホンオキシ、ベンゼンスルホンオキシまたはメタンスルホンオキシを意味し;

WはC, ~C, アルキルによって置換されていてもよい1,3-プロピレンか1,4-ブチレンを意味する。)

一般式(1)により表される本発明化合物のうち、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が共にアシル基でないものは、反応式1によって示されるように、一般式(II)により表される化合物より4または5工程を経て合成される。一般式(II)の化合物から一般式(V)の化合物への変換は既知であり、例えば特開昭56-57785号および特開昭56-122380号に記載された方法に準じて達成できる。一般式(V)の化合

物は塩酸、硫酸などの無機酸または酢酸などの有機酸の存在下水溶液中、亜硝酸ナトリウムを作用させる方法に代表される通常のジアゾ化反応を行なった後、5~100℃で好ましくは50~100℃で加熱閉環させることによって、目的の一般式(VI)の化合物に変換することができる。

一般式(1)においてAがBと共に単結合を意味する場合の化合物は時には、一般式(VI)の化合物を加熱するだけで生成するため一般式(VI)の合成反応あるいは合成後の後処理時に得られることがある。また、無水安息香酸、無水酢酸等の酸無水物または炭酸カリウムなどの塩基を作用させて脱水させることによって合成できる。

一般式(1)のZがアルキル基の場合は化合物(VI)またはその脱水物に対してジアゾメタンを反応させるか、炭酸カリウム存在下アルキルハライドを反応させることによって得ることができる。

一般式(1)により示される化合物のうち、ピラン環の4位のアミノ基がアシル化されている化合物は、上記の反応式2または3によって合成

される。

反応式2について説明する。特開昭59-1475号に記載の方法に準じて、一般式(Ⅷ)の化合物に一般式(VII)のアミン化合物を反応させ、得られた一般式(X)の化合物をアシル化、次いで加水分解を行なって一般式(XI)の化合物に導いた。次の一般式(XII)の化合物は新規化合物だが、反応式1の $R^3$ 、 $R^4$ が共にアシル基でない場合と同様パラジウム-炭素を触媒とする接触還元により容易に合成できる。さらに亜硝酸ソーダ他による環化、脱水、アルキル化反応等も反応式1と同様に行なえる。

反応式3について説明する。ここにはピラソンの4位のアミノ基が $C_1 \sim C_4$ アルキルによって置換されていてもよい $(CH_2)_n, C(O)$ ( $n$ は4か5を意味する。)基によって置換された化合物の合成の反応式を示した。特開昭58-18880号に記載した方法に準じて、一般式(XV)の化合物を分子内で環化させて一般式(XVI)の化合物に導いた。一般式(XVI)の化合物からの反応は反

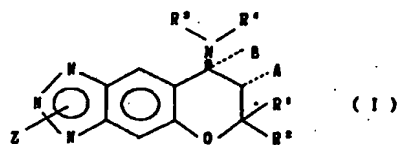
応式1の方法と同様にして合成できる。

本発明化合物は、無毒の薬学上許容される酸との塩を形成する。このような酸の例としては塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸などの無機の酸や酢酸、コハク酸、シュウ酸、酒石酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸などの有機酸などが挙げられる。

表1に本発明に係わる化合物の例を示す。なお表中のMeは実施例Meを示すものではない。表中、Meはメチルを、Etはエチルを意味する。

(以下、空白)

表1



No	$R^1$	$R^2$	A	B	$R^3$	$R^4$	Z
1.	Me	Me	OH	H	$CH_2CH_2CH_2C(O)$		H
2.	Me	Me	単結合		$CH_2CH_2CH_2C(O)$		H
3.	$CH_2CH_2CH_2CH_2$		OH	H	$CH_2CH_2CH_2C(O)$		H
4.	Me	Me	OH	H	$CH_2CH_2CH_2CH_2C(O)$		H
5.	Me	Me	単結合		$CH_2CH_2CH_2CH_2C(O)$		H
6.	$CH_2CH_2CH_2CH_2$		OH	H	$CH_2CH_2CH_2CH_2C(O)$		H
7.	Me	Me	OH	H	$CH_2C(O)$	H	H
8.	Me	Me	単結合		$CH_2C(O)$	H	H
9.	$CH_2CH_2CH_2CH_2$		OH	H	$CH_2C(O)$	H	H
10.	Me	Me	OH	H	$CH_2CH_2CH_2CH_2$		H
11.	Me	Me	単結合		$CH_2CH_2CH_2CH_2$		H
12.	$CH_2CH_2CH_2CH_2$		OH	H	$CH_2CH_2CH_2CH_2$		H
13.	Me	Me	OH	H	$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$		H
14.	Me	Me	単結合		$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$		H

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A	B	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Z
15.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		H
16.	Me	Me	OH	H	Et	Et	H
17.	Me	Me	単 結 合		Et	Et	H
18.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		OH	H	Et	Et	H

前述したように、本発明者は一般式(1)で表わされる本発明化合物は強い血管拡張作用と血圧降下作用を有していることを見出した。したがって本発明化合物は、人間を含む哺乳動物の高血圧症、狭心症、不整脈、脳循環障害、喘息などの治療における医薬品として有用であることが考えられる。したがって本発明はこれらの治療に本発明化合物の有効な量を含む医薬組成物を提供する。

本発明化合物の投与形態としては、注射剤(皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内注射)、軟膏剤、坐剤、エアゾール剤等による非経口投与または錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁液剤等による経口投与をあげることができる。

本発明化合物を含有する上記の薬学的または獣医学的組成物は、全組成物の重量に対して、本発明化合物を約0.1~99.5%、好ましくは約0.5~95%を含有する。

本発明化合物にまたは本発明化合物を含有する組成物に加えて、他の薬学的にまたは獣医学的に

活性化化合物を含ませることができる。また、これらの組成物は本発明化合物の複数を含ませることができる。

本発明化合物の臨床的投与量は年齢、体重、患者の感受性、症状の程度等により異なるが、通常効果的な投与量は、成人一日0.003~1.5g好ましくは0.01~0.8g程度である。しかし必要により上記の範囲外の量を用いることもできる。

本発明化合物は製薬の慣用手段によって投与用に製剤化される。

即ち、経口投与用の錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤は賦形剤、例えば白糖、乳糖、ブドウ糖、でんぷん、マンニット；結合剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン；崩壊剤、例えばでんぷん、カルボキシメチルセルロースまたはそのカルシウム塩、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール；滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムまたはカルシウム、シリカ；潤



特開平2-4791(8)

滑剤、例えばラウリル酸ナトリウム、グリセロール等を使用して調製される。

注射剤、液剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤およびエアゾール剤は、活性成分の溶剤、例えば水、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール；界面活性剤、例えばソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、水素添加ヒマシ油のポリオキシエチレンエーテル、レシチン；懸濁剤、例えばカルボキシメチルナトリウム塩、メチルセルロース等のセルロース誘導体、トラガント、アラビアゴム等の天然ゴム類；保存剤、例えばパラオキシ安息香酸のエステル、塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸塩等を使用して調製される。

経皮吸収型製剤である軟膏には、例えば白色ワセリン、流動パラフィン、高級アルコール、マクロゴール軟膏、親水軟膏、水性ゲル基剤等が用いられる。

坐剤は例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、ラノリン、脂肪酸トリグリセライド、ココナット油、ポリソルベート等を使用して調製される。

次に、本発明化合物が薬効を示した実施例を示す。

(試験例)

血圧低下作用

本発明化合物をPEG:0.0-3:1(v/v)の混合溶媒に懸濁または溶解させ、胃ゾンデを用いて雄性自然発症高血圧ラット(11週令)3匹に強制的に経口投与した。血圧の測定に先立ちラット50℃の温室で3~5分予備加熱したあと、37℃の拘束籠に移した。収縮期血圧を尾動脈部において夏目KH-210-1型を用いて測定した。経口投与1時間後の降圧率(%)を表2に示した。値は3匹の平均値である。

(以下、余白)

表2

供試化合物	投与量 (mg/kg)	降圧率 (%)
(本発明化合物)		
実施例1の化合物	3.0	5.0
同上	1.0	2.4
実施例4の化合物	3.0	6.0
同上	1.0	3.4
同上	0.3	1.1
(比較化合物)		
8RL-34915	3.0	5.0

実施例(含参考例と製剤例)

以下、本発明を実施例にて詳述するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。なお、参考例、実施例あるいは表中の「NMR」、「MS」の各記号はそれぞれ「核磁気共鳴スペクトル」、および「質量分析」を表わす。また、表の「MS」は親ピークもしくは代表的なフラグメントピークのみを記載した。

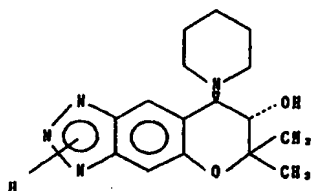
なお、反応条件で室温とあるのは15~25℃

の温度範囲であることを意味する。

(以下、余白)

# 実施例 1

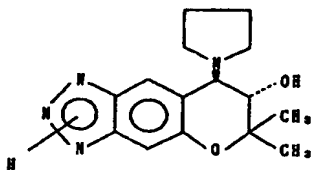
7,8-ジヒドロ-6,6-ジメチル-7-ヒドロキシ-8-(1-ピペリジニル)-6H-ピラノ(2,3-f)ベンゾ-1,2,3-オリアゾール



3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-(1-ピペリジニル)-6-アミノ-7-ニトロ-2H-ベンゾ(b)ピラン0.14g(0.44mmol)をエタノール23.7gに溶解し、5%パラジウム-炭素0.10gを触媒として攪拌下、室温、1気圧で3時間水素添加を行なった。反応液を吸引ろ過して触媒を除去し、母液留去すると3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-(1-ピペリジニル)-6,7-ジア

# 実施例 2

7,8-ジヒドロ-6,6-ジメチル-7-ヒドロキシ-8-(1-ピペリジニル)-6H-ピラノ(2,3-f)ベンゾ-1,2,3-オリアゾール



3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-(1-ピロリジニル)-6-アミノ-7-ニトロ-2H-ベンゾ(b)ピラン0.20g(0.65mmol)をエタノール34.9gに溶解し、5%パラジウム-炭素0.15gを触媒として攪拌下、室温、1気圧で3時間水素添加を行なった。反応液を吸引ろ過して触媒を除去し、母液留去すると3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-(1-ピロリジニル)-6,7-ジアミノ-2H-ベンゾ(b)ピラン170mg(収率

# 特開平2-4791(9)

ミノ-2H-ベンゾ(b)ピラン0.12g(収率95%)を暗赤色油状物として得た。このものは不安定であるためすぐ次のジアゾ化に使用した。

上記ジアミノ体全量を酢酸0.13g、水0.23gの混合液中に溶解し、亜硝酸ナトリウム35mg(0.51mmol)を水0.15gに溶解したものを室温で一括投入した。発熱を確認した後に80℃の水浴上で1分間加熱した。この反応混合物に水20ml、水酸化ナトリウム0.13g、塩化ナトリウム4.0gを加えた後に酢酸エチル40mlで3回抽出した。酢酸エチル層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過母液留去すると黄赤色の粉末0.10gを得た。この中から90mgをカラムクロマトグラフィー(silicagel 酢酸エチル-エタノール=5/1)で精製したところ、表題化合物80g(2工程通算の収率72%)が淡黄かっ色粉末として得られた。

MS: 284 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 18%), 230 (M<sup>+</sup>-72, 100%)  
84 (5%)

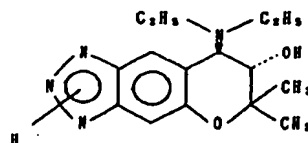
94%)を暗赤色油状物として得た。

このジアミノ体全量を酢酸0.19g、水0.34gの混合液中に溶解し、亜硝酸ナトリウム52mg(0.75mmol)を水0.22gに溶解したものを室温で一括投入した。発熱を確認した後に80℃の水浴上で3分間加熱した。以下実施例1と同様の後処理により表題化合物160mg(2工程通算の収率85%)を黄かっ色の粉末として得た。

MS: 288 (M<sup>+</sup>, 3%), 270 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 3%)  
216 (M<sup>+</sup>-72, 88%), 188 (M<sup>+</sup>-100, 100%), 70 (22%)

# 実施例 3

7,8-ジヒドロ-6,6-ジメチル-7-ヒドロキシ-8-ジエチルアミノ-6H-ピラノ(2,3-f)ベンゾ-1,2,3-オリアゾール



3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-ジエチルアミノ-6-アミノ-7-ニトロ-2H-ベンゾ(b)ピラン0.20g (0.65 mmol) をエタノール34.9g に溶解し、5%パラジウム-炭素0.15g を触媒として攪拌下、室温、1気圧で2.5時間水素添加を行なった。反応液を吸引ろ過して触媒を除去し、溶媒留去すると3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-ジエチルアミノ-6,7-ジアミノ-2H-ベンゾ(b)ピラン0.15g (収率83%) を黒っぽい油状残渣として得た。

このジアミノ体全量を酢酸0.19g、水0.34g の混合液中に溶解し、亜硝酸ナトリウム52mg (0.75 mmol) を水0.22g に溶解したものを室温で一括投入した。発熱を確認した後に80℃の水浴上で3分間加熱した。以下実施例1と同様の後処理により変題化合物70mg (2工程通算の収率37%) を淡黄色の粉末として得た。  
MS (FAB) : 291 [(M+H)<sup>+</sup>]

リジニル)-6,7-ジアミノ-2H-ベンゾ(b)ピラン0.14g (収率定量的) をかっ色の粘潤な油状物として得た。

このジアミノ体全量を酢酸0.14g、水0.24g の混合液中に溶解し、亜硝酸ナトリウム36mg (0.52 mmol) を水0.17g に溶解したものを室温で一括投入した。発熱を確認した後、80~90℃の水浴上で2~3分間加熱した。以下、実施例1と同様の後処理により変題化合物40mg (2工程通算の収率28%) を淡黄色の粉末として得た。このものの融点を測定したところ270℃付近から徐々に分解し、明確な値を示さなかった。  
MS (FAB) : 317 (M<sup>+</sup>)

(EI) : 298 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 52%),

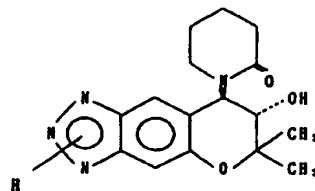
283 (M<sup>+</sup>-33, 100%), 100 (15%)

#### 実施例5

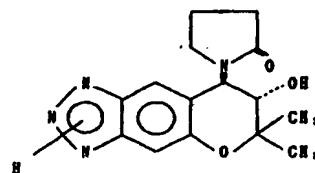
7,8-ジヒドロ-6,6-ジメチル-7-ヒドロキシ-8-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-6H-ピラノ(2,3-f)ベンゾ-1,2,3-トリアゾール

#### 実施例4

7,8-ジヒドロ-6,6-ジメチル-7-ヒドロキシ-8-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-6H-ピラノ(2,3-f)ベンゾ-1,2,3-トリアゾール



3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-6-アミノ-7-ニトロ-2H-ベンゾ(b)ピラン0.15g (0.45 mmol) をエタノール24.2g に溶解し、5%パラジウム-炭素0.11g を触媒として攪拌下、室温、1気圧で2時間水素添加を行なった。反応液を吸引ろ過して触媒を除去し、溶媒留去すると3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-6,7-ジアミノ-2H-ベンゾ(b)ピラン0.14g (収率定量的) をかっ色の粘潤な油状物として得た。



3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-6-アミノ-7-ニトロ-2H-ベンゾ(b)ピラン0.161g (0.501 mmol) をエタノール26.9g に溶解し、5%パラジウム-炭素0.12g を触媒として攪拌下、室温、1気圧で2時間水素添加を行なった。反応液を吸引ろ過して触媒を除去し、溶媒留去すると3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-6,7-ジアミノ-2H-ベンゾ(b)ピラン0.15g (収率定量的) をかっ色のカラメルとして得た。

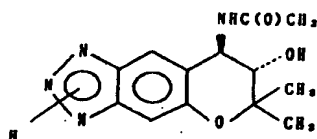
このジアミノ体全量を酢酸0.15g、水0.26g の混合液中に溶解し、亜硝酸ナトリウム40mg

特開平2-4791(11)

(0.58 mmol) を水 0.18 g に溶解したものを室温で一括投入した。発熱を確認した後 80 ~ 90 °C の水浴上で 2 ~ 3 分間加熱した。以下、実施例 1 と同様の後処理により変態化合物 60 mg (2 工程通算の収率 40 %) を黄色の粉末として得た。このものの融点を測定したところ 270 °C 付近から徐々に分解し、明確な値を示さなかった。MS : 302 (M<sup>+</sup>, 5 %), 284 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 25 %), 269 (M<sup>+</sup>-33, 100 %), 86 (11 %)

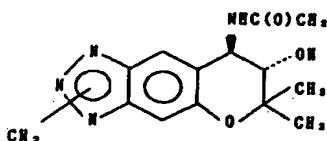
#### 実施例 6

7,8-ジヒドロ-6,6-ジメチル-7-ヒドロキシ-8-アセチルアミノ-6H-ピラノ(2,3-1)ベンゾ-1,2,3-トリアゾール



3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-アセチルアミノ-6-アミノ-7-ニ

7,8-ジヒドロ-6,6-ジメチル-7-ヒドロキシ-8-アセチルアミノ-6H-ピラノ(2,3-1)ベンゾ-1,2,3-トリアゾールの N メチル体



実施例 6 で得られた N-アセチル体 120 mg (0.43 mmol) を酢酸エチルに加熱、溶解後室温に戻した。この溶液中大過剰のジアゾメタンを吹込み反応させ、TLC (シリカゲル、酢酸エチル-エタノール=10/1) 及びカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル-エタノール=10/1) を用いて、3 種の生成物 (50 mg, 20 mg, 20 mg) を単離した。MS スペクトルを測定したところ 3 種類ともに 290 (M<sup>+</sup>) が認められ、モノメチル体であることが確認された。

(以下、余白)

トロ-2H-ベンゾ (b) ピラン 0.443 g (1.50 mmol) をエタノール 80.4 g に溶解し、5 % パラジウム-炭素 0.35 g を触媒として攪拌下、室温、1 気圧で 3.5 時間水素添加を行なった。反応液を吸引ろ過して触媒を除去し、溶媒留去すると 3,4-ジヒドロ-2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-アセチルアミノ-6,7-ジアミノ-2H-ベンゾ (b) ピラン 0.42 g (収率定量的) を黒かっ色の粘潤な液体として得た。

このジアミノ体全量を酢酸 0.45 g、水 0.79 g の混合液中に溶解し、亜硝酸ナトリウム 120 mg (1.7 mmol) を水 0.53 g に溶解したものを室温で一括投入した。発熱を確認した後 80 ~ 90 °C の水浴上で 2 ~ 3 分間加熱した。以下、実施例 1 と同様の後処理により、変態化合物 0.22 g (2 工程通算の収率 53 %) を淡黄色粉末として得た。

MS : 276 (M<sup>+</sup>, 5 %), 243 (M<sup>+</sup>-33, 100 %), 44 (50 %)

#### 実施例 7

#### 製剤例 1

##### 錠 剤

実施例 4 の化合物	10 g
乳 糖	260 g
微結晶セルロース	600 g
コーンスターチ	350 g
ヒドロキシプロピルセルロース	100 g
CMC-Ca	150 g
ステアリン酸マグネシウム	30 g
全 量	1,500 g

上記成分を常法により混合したのち 1 錠中に 1 mg の活性成分を含有する機衣錠 10,000 錠を製造した。

#### 製剤例 2

##### カプセル剤

実施例 4 の化合物	10 g
乳 糖	440 g
微結晶セルロース	1,000 g
ステアリン酸マグネシウム	50 g
全 量	1,500 g

特開平2-4791(12)

上記成分を常法により混合したのちゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中に1mgの活性成分を含有するカプセル剤10,000カプセルを製造した。

製剤例3

軟カプセル剤

実施例4の化合物	10g
PEG400	479g
飽和脂肪酸トリグリセライド	1,500g
ハッカ油	1g
ポリソルベート(Polysorbate)80	10g
全量	2,000g

上記成分を混合したのち常法により3号軟ゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中に1mgの活性成分を含有する軟カプセル剤10,000カプセルを製造した。

製剤例4

軟膏

実施例4の化合物	1.0g
流動パラフィン	10.0g

実施例4の化合物	1mg
注射用蒸留水	5ml

用時、溶解して用いる。

セタノール	20.0g
白色ワセリン	68.4g
エチルパラベン	0.1g
モノメントール	0.5g
全量	100.0g

上記成分を常法により混合し、1%軟膏とした。

製剤例5

坐剤

実施例4の化合物	1g
ウィッチャップゾールH15°	478g
ウィッチャップゾールW35°	520g
ポリソルベート(Polysorbate)80	1g
全量	1,000g

「トリグリセライド系化合物の商標名

ウィッチャップゾール=Whitcapsol」

上記成分を常法により熔融混合し、坐剤コンテナーに注ぎ冷却固化して1mgの活性成分を含有する1g坐剤1,000個を製造した。

製剤例6

注射剤

特許出願人 日産化学工業株式会社

第1頁の続き

⑨Int. Cl.<sup>1</sup>

A 61 K 31/41

識別記号

ABS  
ABU  
ACD

庁内整理番号

⑫発明者 迫田 良三 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑬発明者 中山 今日子 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑭発明者 増田 幸則 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産化学工業株式会社生物化学研究所内

**PCT**WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
International Bureau

## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<b>(51) International Patent Classification <sup>6</sup> :</b> <b>C07D 311/68, 491/04, A61K 31/35</b>	<b>A1</b>	<b>(11) International Publication Number:</b> <b>WO 95/34547</b> <b>(43) International Publication Date:</b> 21 December 1995 (21.12.95)
<b>(21) International Application Number:</b> PCT/EP95/02249 <b>(22) International Filing Date:</b> 9 June 1995 (09.06.95)  <b>(30) Priority Data:</b> 9411636.5 10 June 1994 (10.06.94) GB 9411797.5 13 June 1994 (13.06.94) GB  <b>(71) Applicant (for all designated States except US):</b> SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB/GB]; New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).  <b>(72) Inventors; and</b> <b>(75) Inventors/Applicants (for US only):</b> VONG, Antonio, Kuok, Keong [PT/GB]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Coldharbour Road, The Pinnacles, Harlow, Essex CM19 5AD (GB). THOMPSON, Mervyn [GB/GB]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Coldharbour Road, The Pinnacles, Harlow, Essex CM19 5AD (GB). EVANS, John, Morris [GB/GB]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Coldharbour Road, The Pinnacles, Harlow, Essex CM19 5AD (GB). MORGAN, Helen, Kate, Anne [GB/GB]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Coldharbour Road, The Pinnacles, Harlow, Essex CM19 5AD (GB).	<b>(74) Agent:</b> LAWTON, Peter, Philip; SmithKline Beecham, Corporate Intellectual Property, SB House, Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9BD (GB).  <b>(81) Designated States:</b> JP, US, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Published</b> <i>With international search report.</i>	
<b>(54) Title:</b> C <sub>4</sub> AMIDE SUBSTITUTED COMPOUNDS AND THEIR USE AS THERAPEUTIC AGENTS  <b>(57) Abstract</b>  The invention provides certain 5 and/or 8 substituted benzopyran, pyranopyridine or tetrahydroquinoline compounds having a C <sub>4</sub> amide substituent and processes for making them. The compounds described are useful in treating and/or preventing certain disorders.		

**FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY**

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AT	Austria	GB	United Kingdom	MR	Mauritania
AU	Australia	GE	Georgia	MW	Malawi
BB	Barbados	GN	Guinea	NE	Niger
BE	Belgium	GR	Greece	NL	Netherlands
BF	Burkina Faso	HU	Hungary	NO	Norway
BG	Bulgaria	IE	Ireland	NZ	New Zealand
BJ	Benin	IT	Italy	PL	Poland
BR	Brazil	JP	Japan	PT	Portugal
BY	Belarus	KE	Kenya	RO	Romania
CA	Canada	KG	Kyrgyzstan	RU	Russian Federation
CF	Central African Republic	KP	Democratic People's Republic of Korea	SD	Sudan
CG	Congo	KR	Republic of Korea	SE	Sweden
CH	Switzerland	KZ	Kazakhstan	SI	Slovenia
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovakia
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxembourg	TD	Chad
CS	Czechoslovakia	LV	Latvia	TG	Togo
CZ	Czech Republic	MC	Monaco	TJ	Tajikistan
DE	Germany	MD	Republic of Moldova	TT	Trinidad and Tobago
DK	Denmark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Spain	ML	Mali	US	United States of America
FI	Finland	MN	Mongolia	UZ	Uzbekistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				